

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

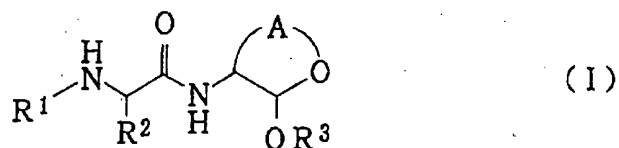
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 C07D 305/08, 307/22, 309/14, A61K 31/335, 31/34, 31/35	A1	(11) 国際公開番号 WO98/04539 (43) 国際公開日 1998年2月5日(05.02.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02598 (22) 国際出願日 1997年7月28日(28.07.97) (30) 優先権データ 特願平8/199037 1996年7月29日(29.07.96) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 安藤亮一(ANDO, Ryoichi)[JP/JP] 増田裕和(MASUDA, Hirokazu)[JP/JP] 有友啓一(ARITOMO, Keiichi)[JP/JP] 吉井成彦(YOSHII, Narihiko)[JP/JP] 斎藤健一(SAITO, Ken-ichi)[JP/JP] 〒227 神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地 三菱化学株式会社 横浜総合研究所内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長谷川曉司(HASEGAWA, Koji) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三菱化学株式会社内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: OXYGENIC HETEROCYCLIC DERIVATIVES		
(54) 発明の名称 含酸素複素環誘導体		
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{NH} - \text{A} - \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2 \quad \text{H} \\ \text{OR}^3 \end{array} \quad (I)$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^4 - \text{C} \end{array} \quad (II)$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^5 - \text{C} \end{array} \quad (III)$ </div> </div>		
(57) Abstract Oxygenic heterocyclic derivatives of general formula (I), salts thereof, and solvates or hydrates of those [wherein R ¹ is formula (II) (wherein R ⁴ is C ₁₁ -C ₂₀ alkyl or the like) or the like; R ² is C ₁ -C ₁₀ alkyl or the like; R ³ is H or formula (III) (wherein R ⁵ is C ₁ -C ₁₀ alkyl); and A is C ₁ -C ₄ alkylene or the like]. These compounds exhibit a potent inhibitory activity against cysteine proteases such as calpain.		

(57) 要約

下記一般式 (I)



(R¹ は R⁴ - $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C - (R⁴ は C₁₁ ~ C₂₀ アルキル基等を表す。) 等を表し、R²

は C₁ ~ C₁₀ アルキル基等を表し、R³ は H または R⁵ - $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C - (R⁵ は C₁ ~ C₁₀ アルキル基を表す。) を表し、A は C₁ ~ C₃ アルキレン基等を表す。) で表される含酸素複素環誘導体、その塩、その溶媒和物または水和物。

カルpain 等のシステインプロテアーゼに対し、強力な阻害活性を有する。

参考情報

PCT に基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載された PCT 加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GN	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LC	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LI	スイス	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LK	スリランカ				

明 細 書

含 酸 素 複 素 環 誘 導 体

技術分野

本発明は新規な含酸素複素環誘導体に関する。詳細には、システインプロテアーゼ、とりわけカルパインに対して強い阻害活性を有する、含酸素複素環誘導体、その塩、その溶媒和物またはその水和物に関する。

背景技術

パパイン、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、カルパイン、インターロイキン1 β 変換酵素等のシステインプロテアーゼの生体内での働きが解明されるに従い、その異常亢進が種々の疾病の原因であることが判明してきており、またシステインプロテアーゼ阻害剤がそれらの疾患の動物モデルで有効であったという報告が増えつつある。

筋ジストロフィー、筋萎縮症などの筋疾患で見られる骨格筋崩壊において、カルパインやカテプシンBなどのシステインプロテアーゼは、筋繊維蛋白質の分解を通じてZ線の消失などの初期過程に関与していると考えられている（代謝、25巻、臨時増刊号「代謝病ハイライト」、183ページ、1988年）。また、システインプロテアーゼ阻害剤であるE-64-dは、筋ジストロフィー症ハムスターにおいて延命効果があったと報告されている（Journal of Pharmacobio Dynamics, 10巻、678ページ、1987年）。したがって、システインプロテアーゼ阻害剤は筋ジストロフィー、筋萎縮症等の治療薬になると考えられる。

心筋梗塞や脳卒中等の虚血性疾患において、虚血後の細胞障害の主な原因は、キサンチン酸化酵素が産生する活性酸素である。虚血の過程で上昇したCa²⁺濃度によって活性化されたカルパインがキサンチン酸化酵素の前駆体であるキサンチン脱水素酵素を限定分解して酸化酵素に変換しているという説がある（New England Journal of Medicine, 312巻、15

9 ページ、1985 年)。また、カルパインの活性化が心筋細胞死や脳神経細胞死の直接的な原因にもなりうると考えられている(最新医学、43 巻、783 ページ、1988 年)。カルパインの阻害剤である NCO-700 が心筋梗塞の動物モデルで効果があることが報告されており(Arzneimittel Forschung/Drug Research, 36 巻、190 ページ、671 ページ、1986 年)、また E-64-c は脳虚血後の微小管結合蛋白の分解を抑制している(Brain Research, 526 巻、177 ページ、1990 年)。したがって、カルパインの阻害剤は心筋梗塞や脳卒中などの虚血性疾患の治療薬になると考えられる。

アルツハイマー病患者の脳に特有に見られる老人斑にはアミロイドという蛋白が沈着しているが、このアミロイドはアミロイド蛋白前駆体(APP)の分解により生成することが知られている。APP の正常代謝ではアミロイドは生成しないが、異常亢進したプロテアーゼによる異常代謝によりアミロイドが生成し、これが老人斑になると考えられている(Scientific American, 1991 年 11 月号、40 ページ)。したがって、プロテアーゼの阻害剤は、アルツハイマー病の治療薬になると期待されている。

うさぎの頭部外傷モデルにおいて、カルパインが活性化されていることが報告されており(Neurochemical Research, 16 巻、483 ページ、1991 年)、またラットの頭部外傷モデルにおいて、カルパイン阻害剤であるロイペプチンを投与することにより、軸索の保護作用が観察されている(Journal of Neurosurgery, 65 巻、92 ページ、1986 年)。したがって、カルパインの阻害剤は頭部外傷において意識障害改善や運動障害改善等の効果があると考えられる。

神経細胞の樹状突起に存在するミエリン結合蛋白がカルパインにより分解されるという報告がある(Journal of Neurochemistry, 47 巻、1007 ページ、1986 年)。したがって、カルパインの阻害剤が神経細胞の脱髄によって起こるといわれる疾患、例えば多発性硬化症や末梢神経のニューロパシーに対して効果があると考えられる。

白内障のうちの多くのものは、水晶体中の水溶性蛋白であるクリスタリンがブ

ロテアーゼの働きにより加水分解されるために水晶体の白濁が生じると言われている。実験モデルでの白内障及びヒトのある種の白内障では、水晶体内のカルシウム濃度が上昇しており (Investigative Ophthalmology & Visual Science, 28巻、1702ページ、1987年、Experimental Eye Research, 34巻、413ページ、1982年)、また水晶体中に含まれるプロテアーゼのうち最も多いのはカルパインであることから (Lens and Eye Toxicity Research, 6巻、725ページ、1989年)、カルパインの異常亢進が白内障の原因の一つであると考えられている。カルパインの阻害剤であるE-64が白内障の実験モデルで効果があったという報告 (Investigative Ophthalmology & Visual Science, 32巻、533ページ、1991年) もあることから、カルパインの阻害剤は白内障の治療薬になると考えられる。

炎症とのかかわりあいが深い好中球は、走行化因子やホルボールエステルによる刺激に対して脱顆粒やスーパーオキシドの産生で応答することが知られており、これはプロテインキナーゼC (PKC) によって媒介されていると考えられている。カルパインはこのPKCを活性化する働きをしており、脱顆粒には促進的に、スーパーオキシド産生には抑制的に作用しているという報告がある (Journal of Biological Chemistry, 263巻、1915ページ、1988年)。また、ラットのマクロファージにおけるカテプシンBの濃度が、白血球や好中球の場合よりも30~40倍高く、しかも炎症マクロファージの酵素濃度の方が普通のマクロファージより6倍高いと報告されている (Journal of Biochemistry, 98巻、87ページ、1985年)。さらに最近、プレインターロイキン1 β をインターロイキン1 β に変換する酵素 (インターロイキン1 β 変換酵素) がシステインプロテアーゼであることが判明し (Nature, 356巻、768ページ、1992年)、炎症の発現にシステインプロテアーゼの活性化が重要な働きをしていることが明らかになった。これらのことから、システインプロテアーゼの阻害剤は、抗炎症剤として用いることができると考えられる。

I型アレルギー反応は、生体が抗原に感作されることにより産生した免疫グロブリンE (IgE) を介して進行する。システインプロテアーゼ阻害剤であるエスタチンAはIgEの産生を特異的に抑制し、IgGの産生には影響を与えないと報告されている (The Journal of Antibiotics, 42巻、1362ページ、1989年)。したがって、システインプロテアーゼ阻害剤は、抗アレルギー剤として用いることができると考えられる。

肝細胞が壊死する場合には、細胞膜の障害により Ca^{2+} の透過性が増して細胞内の Ca^{2+} 濃度が高まってカルパインが活性化されるために、その基質である骨格蛋白等の分解が起きて細胞死にいたると考えられている。したがって、カルパインの阻害剤は劇症肝炎の治療薬として用いることができる。

カテプシンB、カテプシンL等のカテプシン類は、破骨細胞内での骨コラーゲンの分解に関与している。副甲状腺ホルモンを投与して骨破壊を亢進させたラットに、カテプシン類の阻害剤であるE-64、あるいはエスタチンAを投与すると、血中カルシウム濃度およびヒドロキシプロリン濃度が低下することが報告されている (Biochemical and Biophysical Research Communication, 125巻、441ページ、1984年、特開平2-218610号公報)。したがって、カテプシン類の阻害剤は骨粗鬆症や高カルシウム血症の治療薬になると考えられる。

カルパインの基質として、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体等の性ホルモン受容体がある。カルパインはこれらの受容体を活性化させることが知られており、カルパインの異常亢進は性ホルモン受容体の異常活性化によると考えられる疾患、例えば乳癌、前立腺癌、前立腺肥大等をひきおこすと言われている。したがって、カルパインの阻害剤は上記の疾患の治療薬になると考えられる。

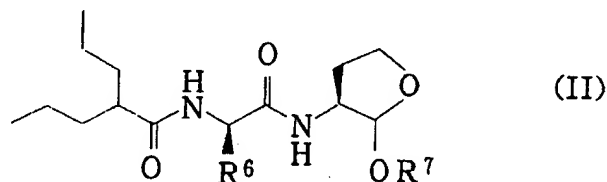
細胞の癌化に伴い、表皮増殖因子 (EGF) 受容体が活性化するとされており、カルパインはEGF受容体を基質としてこれを活性化することが知られている。また、成人T細胞性ヒト白血病ウィルス (ATLV/HTLV-1) に感染した細胞において、カルパインが活性化されていたとの報告がある (生化学、57巻、1202ページ、1985年)。一方、カテプシンBが癌の転移の重要な段階であるコラーゲン分解を促進したり、あるいは直接コラーゲンを分解するこ

とや、新生物細胞の原形質膜と関係が深いことなどから、癌の転移のプロセスに大きく関与していると言われている (Tumor Progression and Markers, 47ページ、1982年、Journal of Biological Chemistry, 256巻、8536ページ、1984年)。これらのことから、システインプロテアーゼの阻害剤は、癌の増殖抑制、転移予防に効果があると考えられる。

血小板が活性化されると凝集を起こし、血栓の原因となる。カルパインの阻害剤である E-64-d が、トロンビンで惹起される血小板凝集を抑制したとの報告がある (Thrombosis Research, 57巻、847ページ、1990年)。したがって、カルパインの阻害剤は血小板凝集抑制剤として用いることができる。

以上述べてきたように、システインプロテアーゼの異常亢進は種々の疾患の原因となり、またいくつかのシステインプロテアーゼ阻害剤は動物モデルなどで有効だと報告されている。

一方、本発明の化合物に類似したラクトール誘導体としては、下記式 (II) (R^6 はイソプロピル基、イソブチル基、またはベンジル基を表し、 R^7 は水素原子またはアセチル基を表す) で表される化合物が報告されている (特開平 8-104685号公報)。



しかしながら、化合物 (II) は本発明の R^4 に対応する基が分岐した C_7 のアルキル基である点で本発明の化合物とは構造が大きく異なる。また、上記公報中には、本発明の R^4 に対応するアルキル基として、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基が例示されているだけであり、さらに実施例には上記の C_7 のアルキル基の化合物および *tert*-ブチル基の化合物が記載されているだけである。

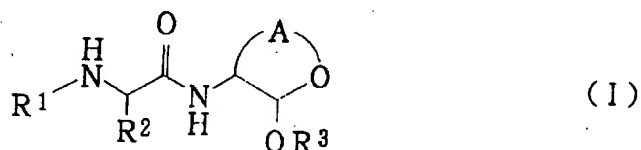
既知の阻害剤は、E-64 (Agricultural and Biolo

gical Chemistry, 42巻、529ページ、1978年)、E-64-d (Journal of Biochemistry, 93巻、1305ページ、1983年)、NCO-700 (特開昭58-126879号公報)、エスタチンA、B (The Journal of Antibiotics, 42巻、1362ページ、1989年) 等のエポキシコハク酸誘導体あるいはペプチドのクロロメチルケトン (Journal of Biochemistry, 99巻、173ページ、1986年) やアシルオキシメチルケトン (Biochemistry, 30巻、4678ページ、1991年) に代表されるペプチドの α -置換ケトンなど、不可逆阻害剤がほとんどである。一般に不可逆阻害剤は標的酵素以外の生体構成成分と非特異的に反応しやすいために毒性が強いと言われており、臨床で用いられた化合物は少ない。また、可逆阻害剤としてはロイペプチン (The Journal of Antibiotics, 22巻、283ページ、1969年)、カルペプチン (Journal of Enzyme Inhibition, 3巻、195ページ、1990年) 等のペプチジルアルデヒドが知られているが、化学的な安定性、生体内での安定性、細胞膜の透過性などに問題があると言われている。

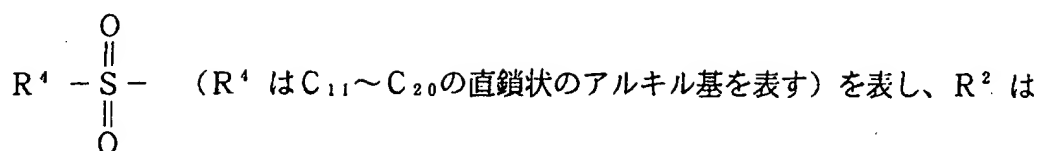
発明の開示

本発明は、上述した従来の課題を解決し得る新規なシステインプロテアーゼ阻害剤を提供しようとするものである。

本発明の要旨は、下記一般式 (I)



(上記一般式 (I) 中、 R^1 は $\text{R}^4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ 、 $\text{R}^4-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ または



水素原子、または $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ の

アルキル基を表し、 R^3 は水素原子または $R^5 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) を表し、 A は $C_1 \sim C_9$ のアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ のアルキレン基を表す) で表される含酸素複素環誘導体、その塩、その溶媒和物またはその水和物；同化合物および薬学的に許容される担体を含有一してなる医薬組成物；さらには同化合物および薬学的に許容される担体を含有一してなるシステインプロテアーゼ異常昂進に起因する疾患のための医薬組成物に存する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

上記一般式 (I) において、 R^1 における R^4 で定義される $C_{11} \sim C_{20}$ の直鎖状のアルキル基としては、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル等が挙げられ、好ましくはトリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基等の $C_{13} \sim C_{16}$ の直鎖のアルキル基が挙げられる。

R^2 で定義される $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられ、かかるアルキル基は、フェニル基、ナフチル基等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい。

R^3 における R^5 で定義される $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基としては、 R^2 で定義したものと同様の基が挙げられ、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基が挙げられ

る。

Aで定義されるC₁～C₃のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基が挙げられ、かかるアルキレン基は、メチル基、エチル基、プロピル基等のC₁～C₃のアルキル基1～2個で置換されていてもよい。

R²としてはC₆～C₁₄のアリール基で置換されていてもよいC₁～C₁₀のアルキル基が好ましく、C₁～C₁₀のアルキル基が更に好ましく、C₁～C₄のアルキル基が特に好ましく、イソブチル基が最も好ましい。

AとしてはC₁～C₃のアルキレン基が好ましい。

上記一般式(I)で表される化合物としては、

(1) R¹が $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$ (R⁴はC₁₄～C₁₆の直鎖状のアルキル基を表す)を表し、R²がC₁～C₁₀のアルキル基を表し、R³が水素原子または

$\text{R}^5 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$ (R⁵はC₁～C₁₀のアルキル基を表す)を表し、AがC₁～C₃のアルキレン基を表す化合物、

(2) R¹が $\text{R}^4 - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$ (R⁴はC₁₃～C₁₅の直鎖状のアルキル基を表す)を表し、R²がC₁～C₁₀のアルキル基を表し、R³が水素原子または

$\text{R}^5 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$ (R⁵はC₁～C₁₀のアルキル基を表す)を表し、AがC₁～C₃のアルキレン基を表す化合物、

(3) R¹が $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S} -$ (R⁴はC₁₄～C₁₆の直鎖状のアルキル基を表す)

を表し、R²がC₁～C₁₀のアルキル基を表し、R³が水素原子または

$\text{R}^5 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$ (R⁵はC₁～C₁₀のアルキル基を表す)を表し、AがC₁～C₃のアルキレン基を表す化合物、

およびそれらの塩、それらの溶媒和物、それらの水和物が好ましく、より好まし

くは上記(2)または(3)の条件で表される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、それらの水和物を挙げることができる。

好ましい化合物の具体例としては

(3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 2 - ヘプタデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘプタデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2 S, 3 S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3 S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2 S, 3 S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

(3 S) - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデシルスルホニルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、

(2 S, 3 S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデシルスルホニルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、

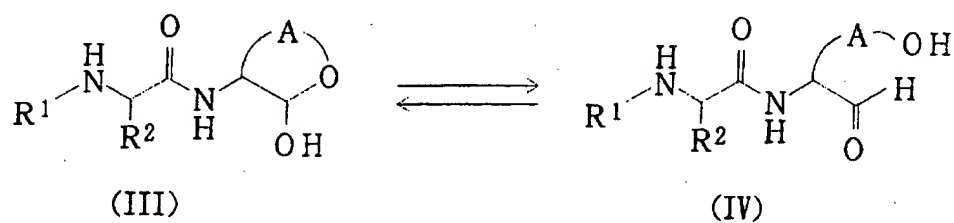
およびそれらの塩、それらの溶媒和物、それらの水和物が挙げられる。

上記一般式 (I) で表される本発明の含酸素複素環誘導体は、塩を形成することができる。かかる塩の具体例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、またはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができる。また、上記一般式 (I) で表される本発明の含酸素複素環誘導体は、溶媒和物もしくは水和物として存在することもできる。

上記一般式 (I) で表される本発明の含酸素複素環誘導体に存在する不斉炭素の立体化学については、それぞれ独立して、(R) 体、(S) 体、あるいは (R S) 体をとることができる。

上記一般式 (I) で表される本発明の含酸素複素環誘導体において、R³ が水素原子の場合の下記一般式 (III) (式中、R¹、R² および A は既に定義した通り。) の化学物は、特に溶液中では下記一般式 (IV) (式中、R¹、R² および A は既に定義した通り。) で表されるヒドロキシアルデヒド誘導体との平衡が存在する。このことは、次の実験結果により説明できる。NMR の測定結果は下記一般式 (III) の構造を支持しているが、使用する溶媒の種類によって、下記一般式 (III) のラクトール環上の水酸基が結合した炭素原子の立体化学の比率が違ふことが、化合物 (III) の立体異性体の比率の違いとして観察されている。この異

性体の比率の違いは、下記の平衡が存在するために生じると考えられる。



上記一般式 (I) で表される本発明の含酸素複素環誘導体の具体的な例としては、 R^3 が水素原子の場合は下記表-1 に示す化合物が、 R^3 が水素原子でない場合は下記表-2 に示す化合物が挙げられる。

表 - 1

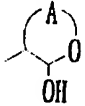
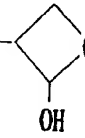
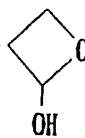
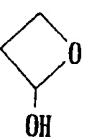
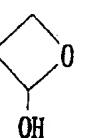
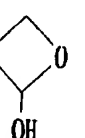
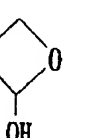
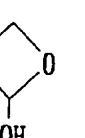
化合物 番 号	R ¹	R ²	
1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

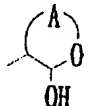
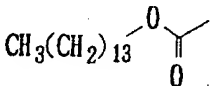
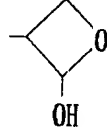
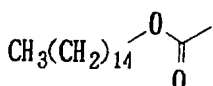
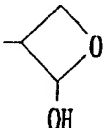
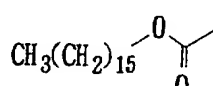
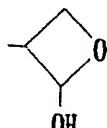
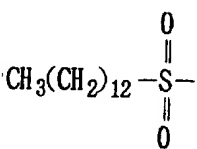
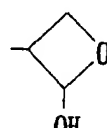
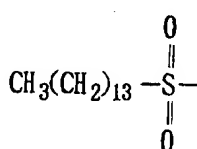
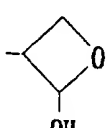
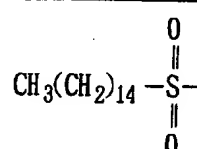
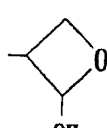
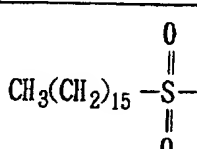
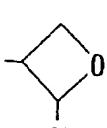
化合物 番 号	R ¹	R ²	
8		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
9		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
10		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
11		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
12		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
13		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
14		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

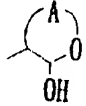
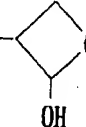
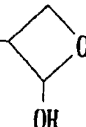
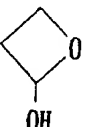
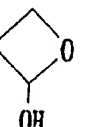
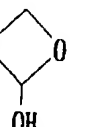
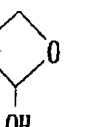
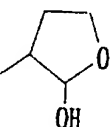
化合物 番 号	R ¹	R ²	
15	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ (cyclohexadiene ring)	
17	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ (cyclohexadiene ring)	
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ (cyclohexadiene ring)	
19	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ (cyclohexadiene ring)	
20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2-$ (cyclohexadiene ring)	
21	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{H}$	

表 - 1 (つづき)

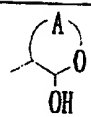
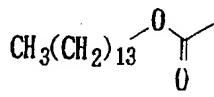
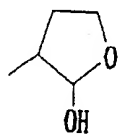
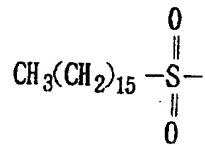
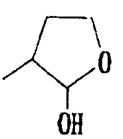
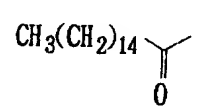
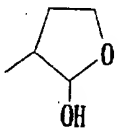
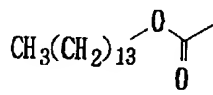
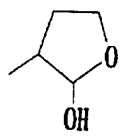
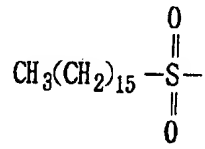
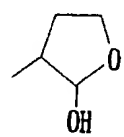
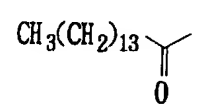
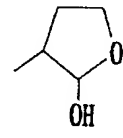
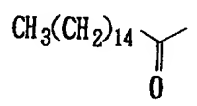
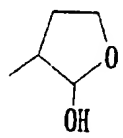
化合物 番 号	R ¹	R ²	
22		-H	
23		-H	
24		-CH ₃	
25		-CH ₃	
26		-CH ₃	
27		-CH(CH ₃) ₂	
28		-CH(CH ₃) ₂	

表 - 1 (つづき)

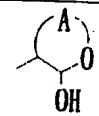
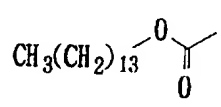
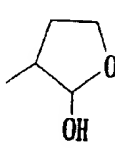
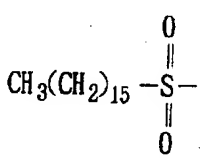
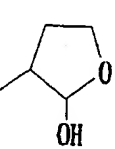
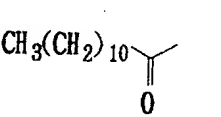
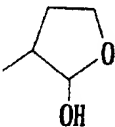
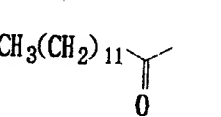
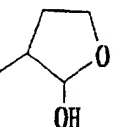
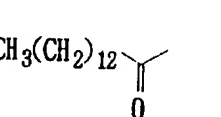
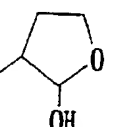
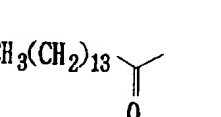
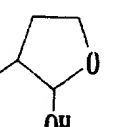
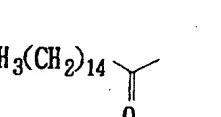
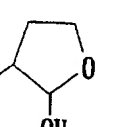
化合物 番 号	R ¹	R ²	
29		-CH(CH ₃) ₂	
30		-CH(CH ₃) ₂	
31		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
32		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
33		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
34		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
35		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	

表 - 1 (つづき)

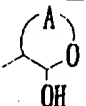
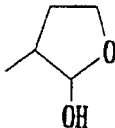
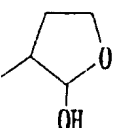
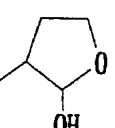
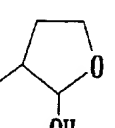
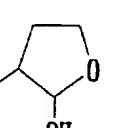
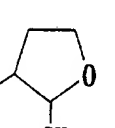
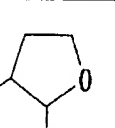
化合物 番 号	R ¹	R ²	
36	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
37	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
38	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
39	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
40	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
41	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
42	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

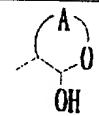
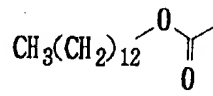
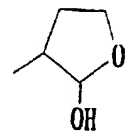
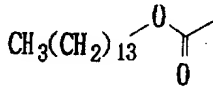
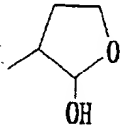
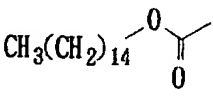
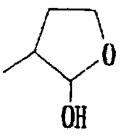
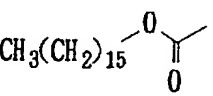
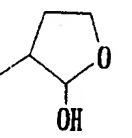
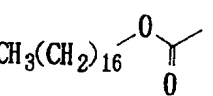
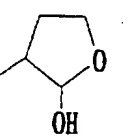
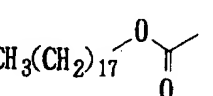
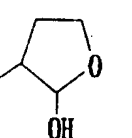
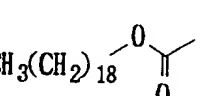
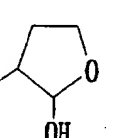
化合物 番号	R ¹	R ²	
43		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
44		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
45		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
46		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
47		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
48		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
49		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

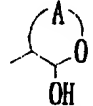
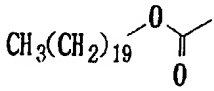
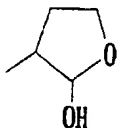
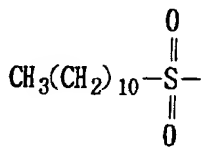
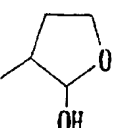
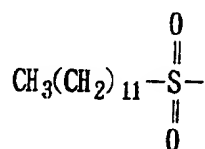
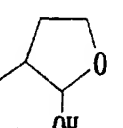
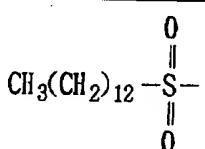
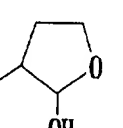
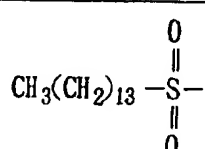
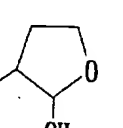
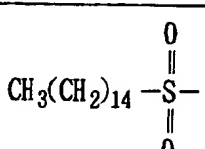
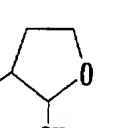
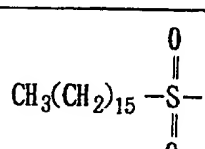
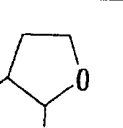
化合物 番 号	R ¹	R ²	
50		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
51		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
52		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
53		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
54		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
55		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
56		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

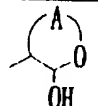
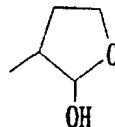
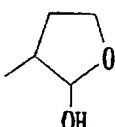
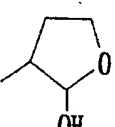
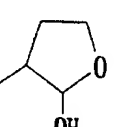
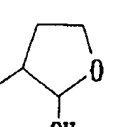
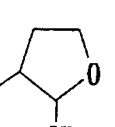
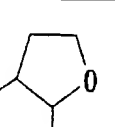
化合物 番 号	R ¹	R ²	
57	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
58	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
59	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
60	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
61	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
62	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
63	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

表 - 1 (つづき)

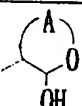
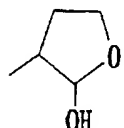
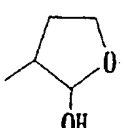
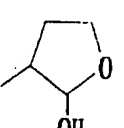
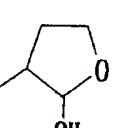
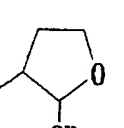
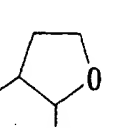
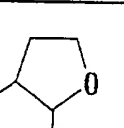
化合物 番 号	R ¹	R ²	
64	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	
65	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	
66	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	
67	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
68	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
69	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
70	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	

表 - 1 (つづき)

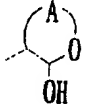
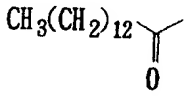
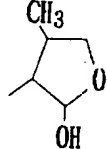
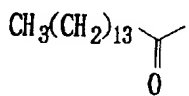
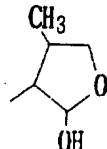
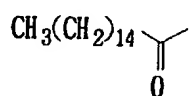
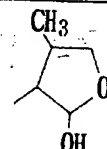
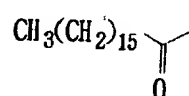
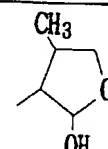
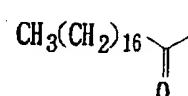
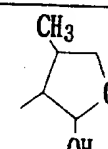
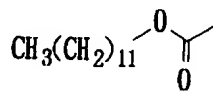
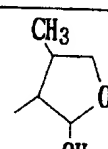
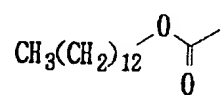
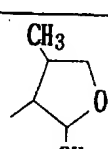
化合物 番 号	R ¹	R ²	
71		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
72		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
73		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
74		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
75		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
76		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
77		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

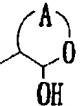
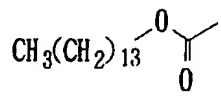
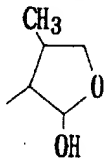
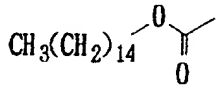
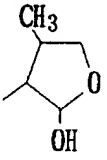
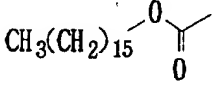
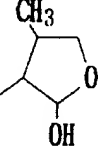
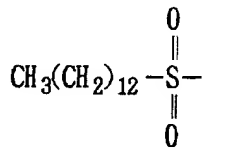
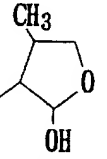
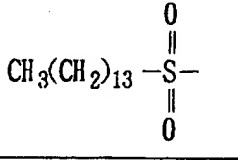
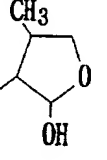
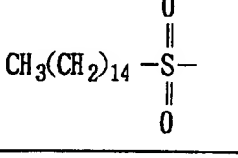
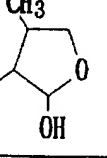
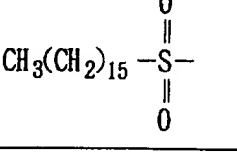
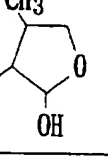
化合物 番 号	R ¹	R ²	
78		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
79		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
80		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
81		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
82		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
83		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
84		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

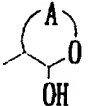
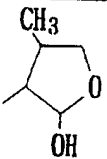

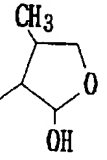

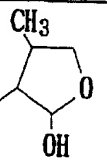

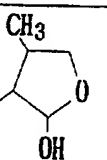

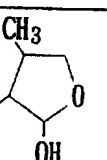

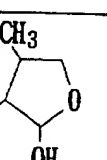
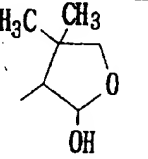
化合物 番 号	R ¹	R ²	
85	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
86	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	
87	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	
88	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	
89	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	
90	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2-$ 	
91	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

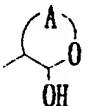
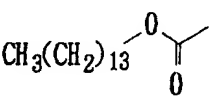
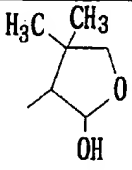
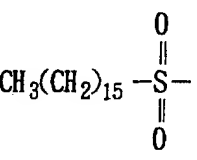
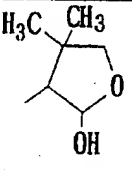
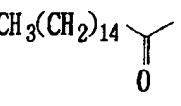
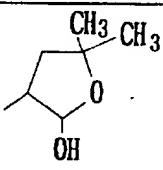
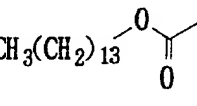
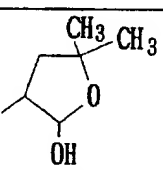
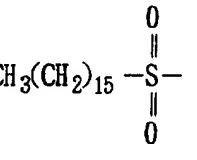
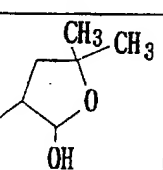
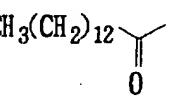
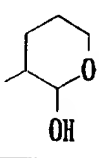
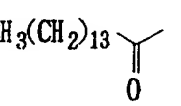
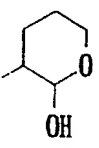
化合物 番 号	R ¹	R ²	
92		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
93		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
94		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
95		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
96		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
97		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
98		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

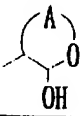
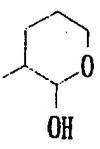
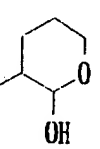
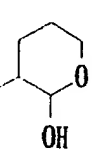
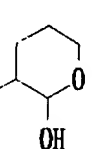
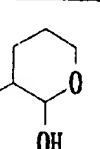
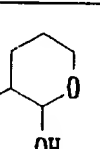
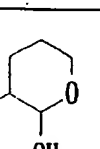
化合物 番 号	R ¹	R ²	
99	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
100	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
101	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
102	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
103	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
104	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
105	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 1 (つづき)

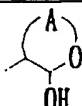
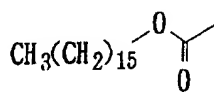
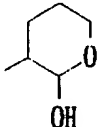
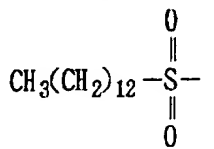
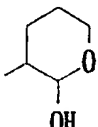
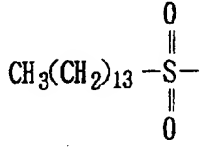
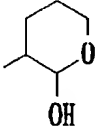
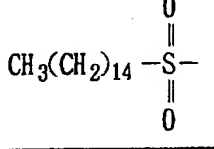
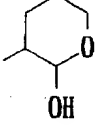
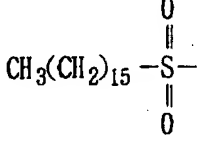
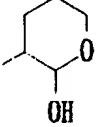
化合物 番 号	R ¹	R ²	
106		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
107		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
108		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
109		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
110		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

表 - 2

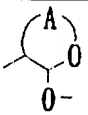
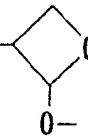
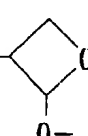
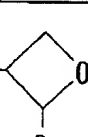
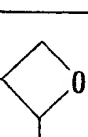
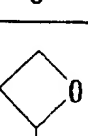
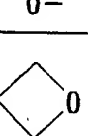
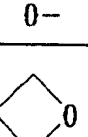
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
111	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
112	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
113	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
114	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
115	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
116	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
117	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

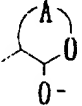

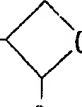
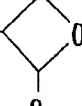
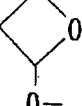
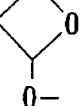
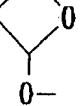
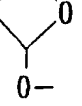
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
118	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
119	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
120	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
121	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
122	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
123	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
124	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$

表 - 2 (つづき)

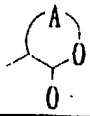
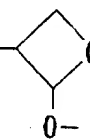


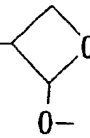


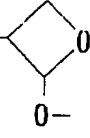


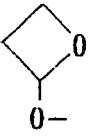


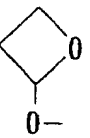


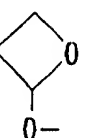

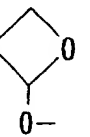

化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
125	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
126	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
127	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
128	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
129	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
130	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2-$ 		
131	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{H}$		

表 - 2 (つづき)

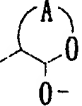
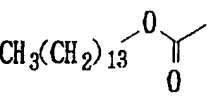
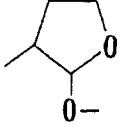
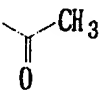
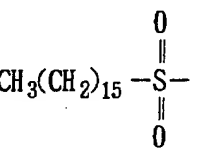
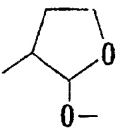
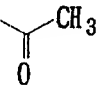
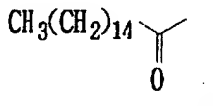
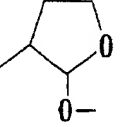
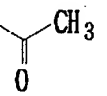
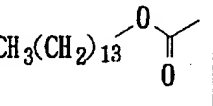
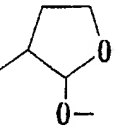
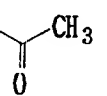
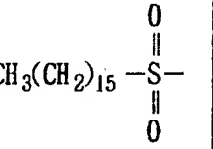
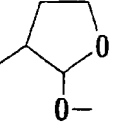
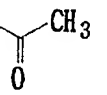
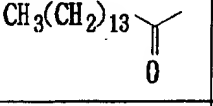
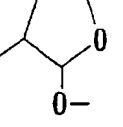
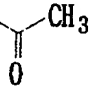
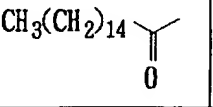
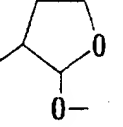
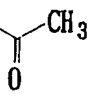
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
132		-H		
133		-H		
134		-CH ₃		
135		-CH ₃		
136		-CH ₃		
137		-CH(CH ₃) ₂		
138		-CH(CH ₃) ₂		

表 - 2 (つづき)

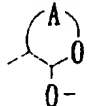
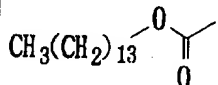
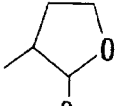
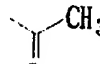
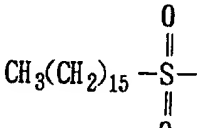
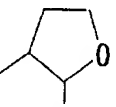
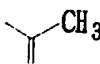
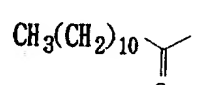
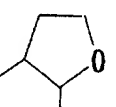
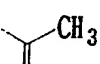
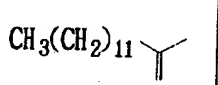
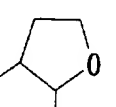
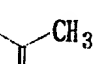
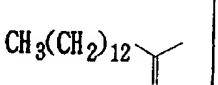
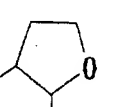
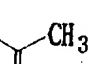
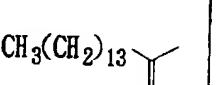
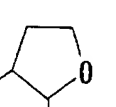
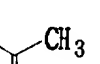
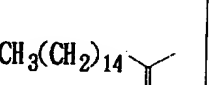
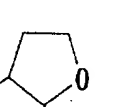
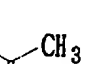
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
139		-CH(CH ₃) ₂		
140		-CH(CH ₃) ₂		
141		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
142		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
143		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
144		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
145		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

表 - 2 (つづき)

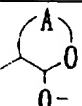
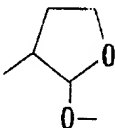
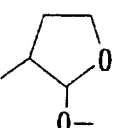
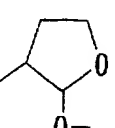
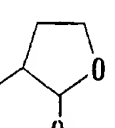
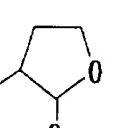
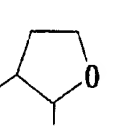
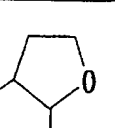
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
146	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
147	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
148	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
149	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
150	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
151	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
152	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

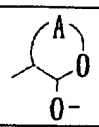
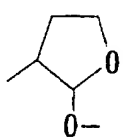
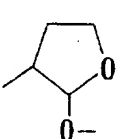
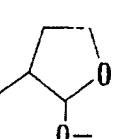
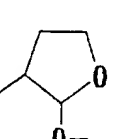
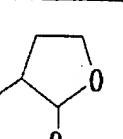
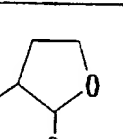
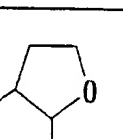
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
153	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
154	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
155	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
156	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
157	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
158	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
159	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

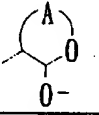
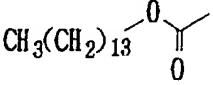
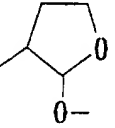
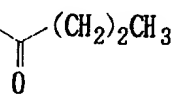
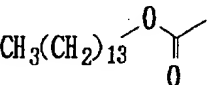
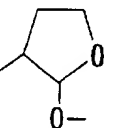
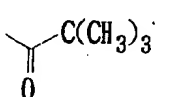
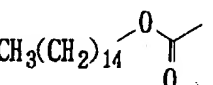
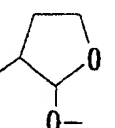
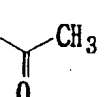
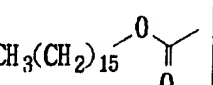
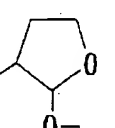
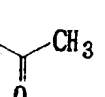
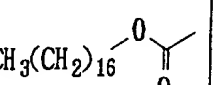
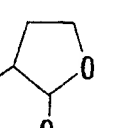
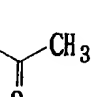
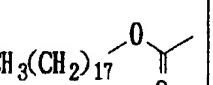
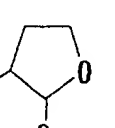
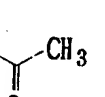
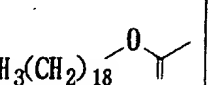
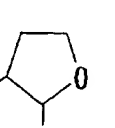
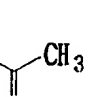
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
160		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
161		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
162		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
163		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
164		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
165		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
166		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

表 - 2 (つづき)

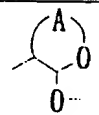
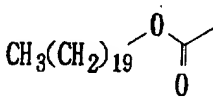
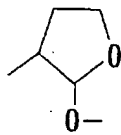

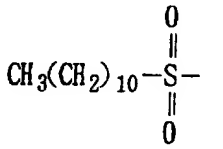
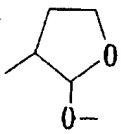

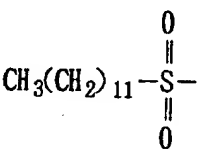
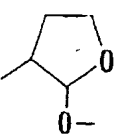

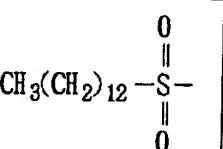
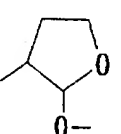

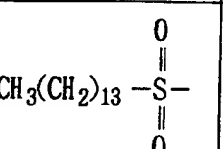
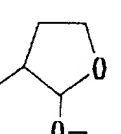

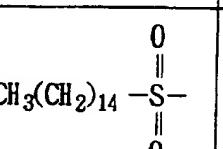
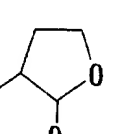

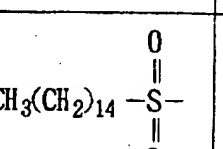
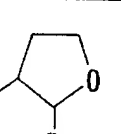
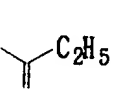
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
167		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
168		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
169		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
170		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
171		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
172		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
173		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

表 - 2 (つづき)

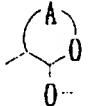
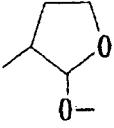
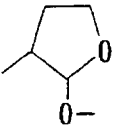
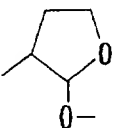
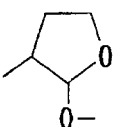
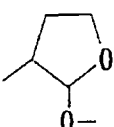
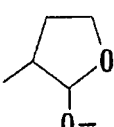
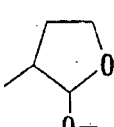
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
174	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
175	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$
176	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
177	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
178	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
179	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
180	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}-\text{S}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

化合物 番号	R ¹	R ²		R ³
181	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
182	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
183	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
184	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
185	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
186	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
187	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

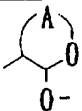
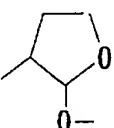
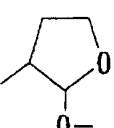
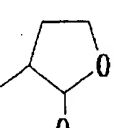
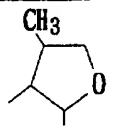
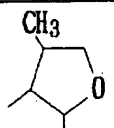
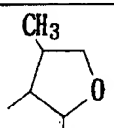
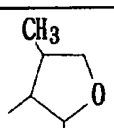
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
188	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
189	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
190	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
191	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
192	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
193	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
194	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

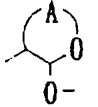
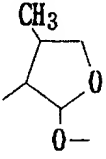
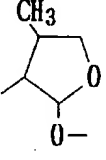
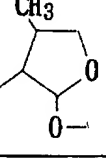
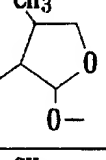
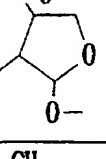
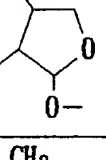
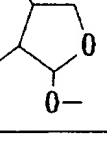
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
195	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
196	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
197	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
198	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
199	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
200	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
201	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

表 - 2 (つづき)

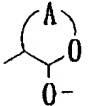
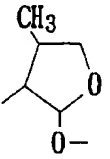

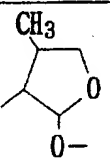

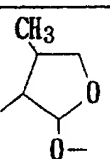

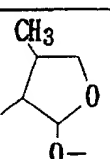


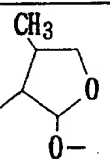


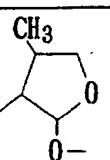


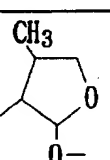

化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
202	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
203	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
204	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
205	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
206	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
207	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		
208	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-$ 		

表 - 2 (つづき)

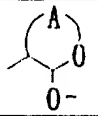
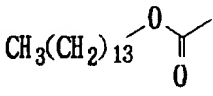
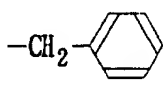
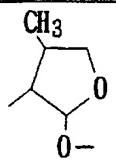
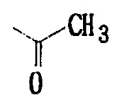
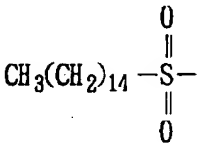
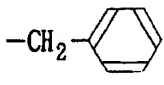
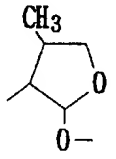
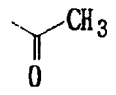
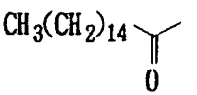

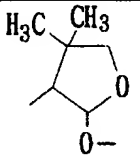
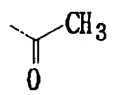
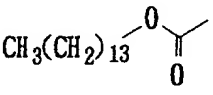

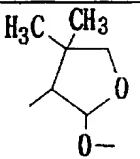
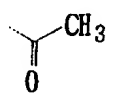
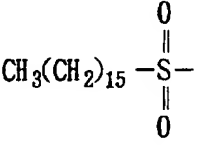

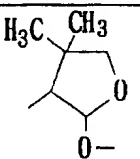
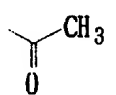
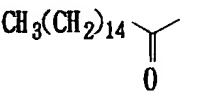
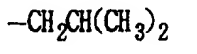
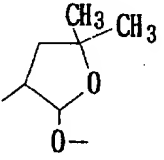
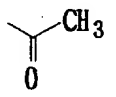
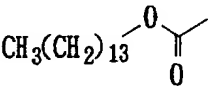

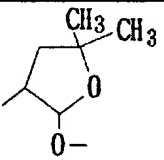
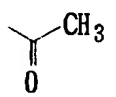
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
209				
210				
211				
212				
213				
214				
215				

表 - 2 (つづき)

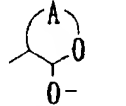
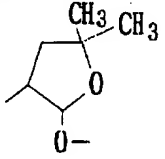
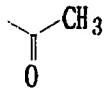
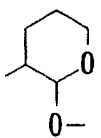
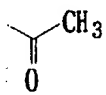
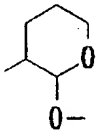
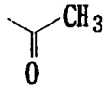
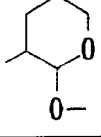
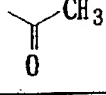
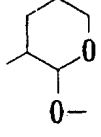
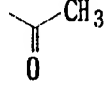
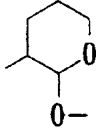
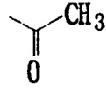
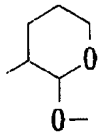
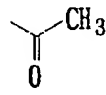
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
216	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
217	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
218	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
219	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
220	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
221	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
222	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

表 - 2 (つづき)

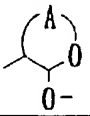
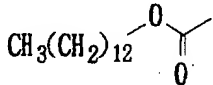
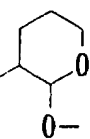

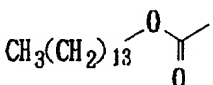
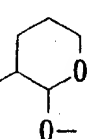

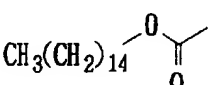
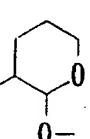

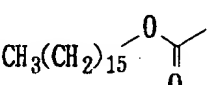
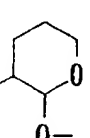

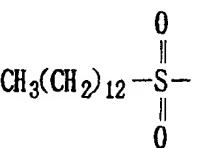
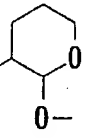

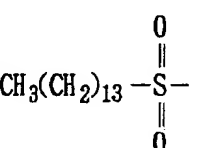
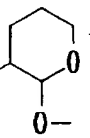

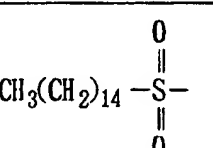
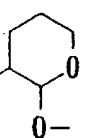

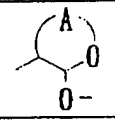
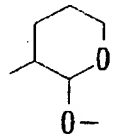
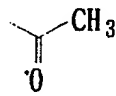
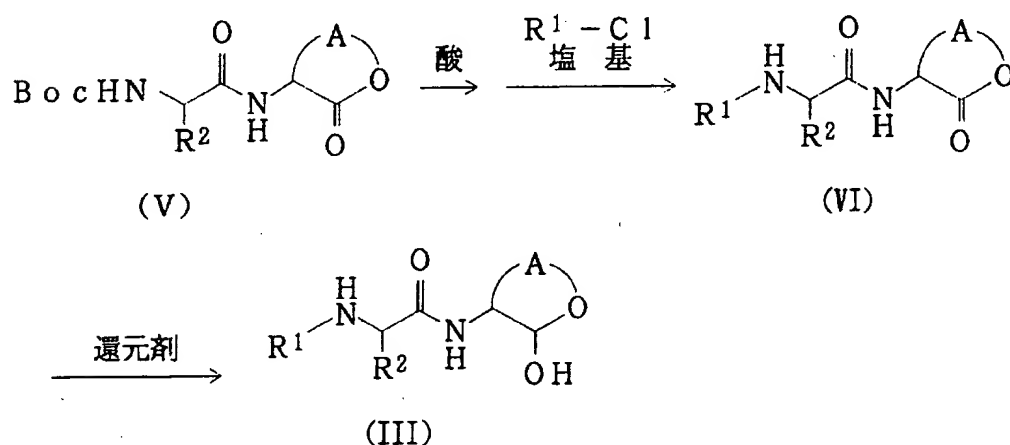
化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
223		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
224		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
225		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
226		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
227		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
228		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
229		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

表 - 2 (つづき)

化合物 番 号	R ¹	R ²		R ³
230	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

次に本発明の化合物の製造法について説明する。上記一般式 (I) で表される含酸素複素環誘導体は、例えば次のような方法で製造することができる。

製造法 1

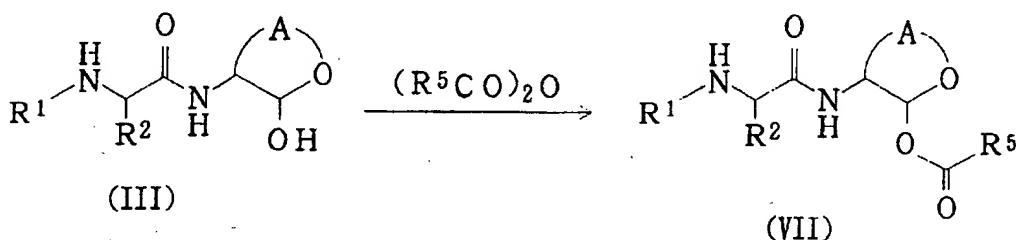


(上記一般式において、R¹、R² および A は既に定義した通りであり、Boc は tert-ブトキシカルボニル基を表す。)

特願平 8-49566 号 (WO 96/25408 号) に記載の方法と同様の操作で製造できる上記一般式 (V) で表されるラクトン誘導体を、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、塩化メチレン等の溶媒に溶かし、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を加えて保護基である Boc 基をはずし、得られたアミンの塩を酢酸エチル、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒に溶かし、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存

在下、 $R^1 - Cl$ で表される酸塩化物を反応させると、上記式 (VI) で表される化合物が得られる。次に化合物 (VI) を塩化メチレン、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム／塩化セリウム等の還元剤で処理すると上記一般式 (III) で表される含酸素複素環誘導体を得ることができる。

製造法 2

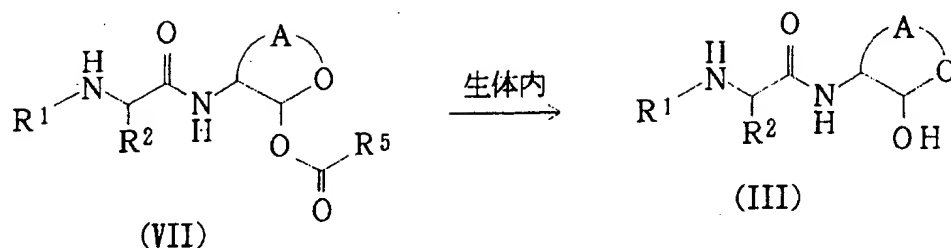


(上記一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^5 および A は既に定義した通りである。)

製造法 1 により製造した含酸素複素環誘導体 (III) を、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン等の有機溶媒に溶解し、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、上記一般式 $(R^5CO)_2O$ で表される酸無水物を反応させると、上記式 (VII) で表される含酸素複素環誘導体を得ることができる。この反応は、無溶媒で行なうこともできる。

かくして得られた本発明の含酸素複素環誘導体のうち、 R^3 が水素原子の化合物 (III) は、システインプロテアーゼに対して強い阻害活性を示す。また、 R^3

が $R^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) の化合物 (VII) は、システインプロテアーゼに対して強い阻害活性を示す含酸素複素環誘導体 (III) のプロドラッグとして用いることができる。すなわち、化合物 (VII) を経口投与すると、腸管等から吸収された後、生体内の酵素などの働きによりすみやかに活性代謝物である含酸素複素環誘導体 (III) が遊離されてくる。



かかる本発明化合物を臨床に応用するに際し、治療上有効な成分の担体成分に対する割合は、1重量%から90重量%の間で変動されうる。例えば、本発明の化合物は顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の剤形にして経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与または皮下投与してもよい。また、坐剤として用いることもできる。また、注射用の粉末にして用事調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口に適した医薬用の有機または無機の、固体または液体の担体もしくは希釈剤を本発明薬剤を調製するために用いることができる。固体製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が用いられる。経口投与のための液体製剤、すなわち乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水、植物油等を含む。この製剤は、不活性な希釈剤以外に補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤または保存剤等を含むことができる。液体製剤にしてゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませてもよい。非経口投与の製剤、すなわち注射剤、坐剤等の製造に用いられる溶剤または懸濁剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。坐剤に用いられる基剤としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾール等が挙げられる。製剤の調製方法は常法によればよい。

臨床投与量は、経口投与により用いられる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には一日量0.01~1000mg、好ましくは0.1~1000mgであるが、年齢、病態、症状により適宜増減することがさらに好ましい。

前記一日量の本発明薬剤は、一日に1回、または適当な間隔をおいて一日に2もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。

また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一日量0.001~100mg、好ましくは0.01~100mgを連続投与又は間欠投与することが望ましい。

実施例

以下、参考例および実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下の参考例および実施例に何ら制限を受けるものではない。

参考例1 (3S)-3-((S)-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノンの製造

(3S)-3-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノン3.04gを4規定の塩化水素含有酢酸エチル溶液35mlに溶かして室温で45分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩化メチレン100mlに溶かし、ヘプタデカノイルクロリド3.07mlおよびトリエチルアミン2.70mlを加えた。室温で一晩攪拌した後、0.5規定塩酸水80mlを加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮し目的物4.64gを得た。

収率：97%

NMR (CDCl₃, δ) : 0.80-0.95 (m, 9H), 1.25 (m, 26H), 1.50-1.73 (m, 5H), 2.15-2.38 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.38-4.62 (m, 3H), 6.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H).

実施例1 (3S)-3-((S)-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチル

バレリルアミノ) - 2-テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号36) の製造

参考例1で得られた(3S)-3-((S)-2-ヘプタデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラン1.98gをテトラヒドロフラン300mlに溶かして-68℃に冷却し、1.0mol/lの水素化ジイソブチルアルミニウム20mlをゆっくりと滴加した。-68℃で1.5時間攪拌した後、メタノール5mlを加えてから反応液の温度を-10℃まで上げ、1規定塩酸水100mlを加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和食塩水で2回洗浄してから硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮すると粗生成物2.54gが得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒20%ヘキサン含有酢酸エチル)で精製し、目的物0.93gを得た。

収率: 47%

融点: 79~82℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1637, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.90-1.03 (m, 9H), 1.25 (m, 26H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.70-1.95 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 1H), 3.78-4.18 (m, 2H), 4.20-4.60 (m, 2H), 5.12-5.18 (m, 1H), 6.13 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 0.6H), 6.22 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 0.4H), 6.77 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 0.6H), 6.82 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 0.4H).

参考例1および実施例1と同様の方法により、実施例2~7の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

実施例2 (3S)-3-((S)-2-ドデカノイルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号31) の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3279, 1649, 1558.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.86–0.96 (m, 9H), 1.25 (m, 16H), 1.52–1.67 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.16–2.22 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.86 (m, 0.6H), 4.01–4.51 (m, 3.4H), 5.24–5.33 (m, 1H), 6.08–6.17 (m, 1H), 6.71–6.73 (m, 1H).

実施例3 (3S)–3–((S)–4–メチル–2–ペンタデカノイルアミノ
バレリルアミノ)–2–テトラヒドロフラノール (表–1の化合物番号34) の
製造

融点: 99~101℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3298, 1636, 1543.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.81–1.05 (m, 9H), 1.25 (m, 22H), 1.42–1.73 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.12–2.23 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.04 (m, 0.3H), 3.57 (m, 0.7H), 3.89 (m, 0.7H), 4.02 (m, 0.3H), 4.12 (m, 1H), 4.23–4.53 (m, 2H), 5.27 (s, 0.3H), 5.33 (d, J=4.3Hz, 0.7H), 5.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 0.3H), 6.61 (d, J=8.3Hz, 0.7H).

実施例4 (3S)–3–((S)–2–ヘキサデカノイルアミノ–4–メチル
バレリルアミノ)–2–テトラヒドロフラノール (表–1の化合物番号35) の
製造

融点: 94~96℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3414, 3297, 1715, 1543.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.81–1.01 (m, 9H), 1.25 (m, 24H), 1.40–1.80 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.32 (m, 0.6H), 2.41 (m, 0.4H), 3.83 (m, 0.6H), 4.02 (m, 0.4H), 4.10 (m,

1 H), 4. 3 1 (m, 1 H), 4. 4 3 (m, 1 H), 5. 2 7 (s, 0. 4 H), 5. 3 2 (d, $J=4. 6$ Hz, 0. 6 H), 6. 0 1 (d, $J=8. 2$ Hz, 1 H), 6. 5 7 (d, $J=7. 5$ Hz, 0. 4 H), 6. 6 4 (d, $J=8. 3$ Hz, 0. 6 H).

実施例5 (3 S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - オクタデカノイルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号37) の製造

IR (KBr, cm^{-1}) : 3 2 9 6, 1 6 3 9, 1 5 4 3.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0. 8 5 - 0. 9 5 (m, 9 H), 1. 2 5 (m, 2 8 H), 1. 5 5 - 1. 6 3 (m, 5 H), 1. 8 5 (m, 1 H), 2. 1 4 - 2. 4 1 (m, 3 H), 3. 8 7 (m, 0. 3 H), 4. 0 1 - 4. 3 1 (m, 1. 7 H), 4. 4 2 - 4. 6 0 (m, 2 H), 5. 2 7 - 5. 3 1 (m, 1 H), 6. 2 8 - 6. 5 0 (m, 1 H), 7. 7 3 - 7. 7 5 (m, 1 H).

実施例6 (3 S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号44) の製造

IR (KBr, cm^{-1}) : 3 4 1 0, 3 3 0 1, 1 6 9 6, 1 6 4 9, 1 5 4 3.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0. 8 3 - 0. 9 8 (m, 9 H), 1. 2 5 (m, 2 2 H), 1. 4 3 - 1. 7 0 (m, 5 H), 1. 7 0 - 1. 9 5 (m, 1 H), 2. 2 3 - 2. 5 2 (m, 1 H), 3. 8 9 (m, 0. 7 H), 3. 9 5 - 4. 2 4 (m, 5 H), 4. 3 4 (m, 1 H), 4. 5 0 (s, 0. 3 H), 5. 2 2 - 5. 4 4 (m, 2 H), 6. 7 2 (d, $J=7. 7$ Hz, 1 H).

実施例7 (3 S) - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデシルスルホニルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号56) の製造

IR (KBr, cm^{-1}) : 3337, 1647, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.85–0.98 (m, 9H), 1.23–1.47 (m, 29H), 1.56–1.61 (m, 2H), 1.78–1.88 (m, 2H), 2.94–3.03 (m, 2H), 3.88–4.21 (m, 4H), 4.25–4.53 (m, 1H), 5.24–5.34 (m, 1H), 6.44 (m, 0.6H), 6.75 (m, 0.4H).

実施例8 (2S, 3S)–2–アセトキシ–3–((S)–2–ヘプタデカノイルアミノ–4–メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表–2の化合物番号150)の製造

実施例1で得られた(3S)–3–((S)–2–ヘプタデカノイルアミノ–4–メチルバレリルアミノ)–2–テトラヒドロフラノール0.48gを塩化メチレン50mlに溶かして氷水で冷却し、4–ジメチルアミノピリジン125mgおよび無水酢酸0.097mlを加えた。室温で3時間攪拌した後、0.5規定塩酸水を加えて有機層を分離した。水層を塩化メチレンで2回抽出し、抽出液を飽和食塩水で2回洗浄してから硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮すると粗生成物が得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒33%ヘキサン含有酢酸エチル)で精製し、目的物0.20gを得た。

収率: 62%

融点: 127~128°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3297, 1750, 1642, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.82–0.98 (m, 9H), 1.25 (m, 26H), 1.43–1.70 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.01 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 8 と同様の方法により、実施例 9 ～ 14 の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

実施例 9 (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ドデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表 - 2 の化合物番号 141) の製造

NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 - 0.96 (m, 9H), 1.25 (m, 16H), 1.56 - 1.65 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.16 - 2.22 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

実施例 10 (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表 - 2 の化合物番号 144) の製造

融点 : 129 ~ 130 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 3297, 1748, 1642, 1545.

NMR (CDCl₃, δ) : 0.78 - 1.05 (m, 9H), 1.25 (m, 22H), 1.42 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 2.00 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

実施例 11 (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表 - 2 の化合物番号 145) の製造

融点: 137℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3297, 1748, 1642, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.78–1.01 (m, 9H), 1.25 (m, 24H), 1.42–1.70 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H).

実施例12 (2S, 3S)–2–アセトキシ–3–((S)–4–メチル–2–オクタデカノイルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表–2の化合物番号151)の製造

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85–0.96 (m, 9H), 1.18–1.39 (m, 30H), 1.48–1.82 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.16–2.34 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.43–4.58 (m, 1H), 6.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H).

実施例13 (2S, 3S)–2–アセトキシ–3–((S)–4–メチル–2–テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表–2の化合物番号158)の製造

融点: 114~115℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1748, 1696, 1653, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.82–1.01 (m, 9H), 1.26 (m, 22H), 1.42–1.75 (m, 5H), 1.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 3.88–4.20 (m, 5H), 4.59 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 6.16 (d, $J=4.6\text{Hz}$,

1H), 6.31 (d, $J=9.7$ Hz, 1H).

実施例14 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-2-ヘキサデシルスルホニルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)テトラヒドロフラン(表-2の化合物番号176)の製造

NMR (CDCl₃, δ): 0.86-0.97 (m, 9H), 1.21-1.41 (m, 30H), 1.45-1.89 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H).

参考例1、実施例1及び実施例8と同様の方法により、実施例15～実施例2の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

実施例15 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール(表-1の化合物番号43)の製造

融点: 75~76℃

IR (KBr, cm⁻¹): 3302, 1696, 1649, 1545.

NMR (CDCl₃, δ): 0.89-1.02 (m, 9H), 1.15-1.40 (m, 19H), 1.45-1.75 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.96-4.25 (m, 4.6H), 4.35 (m, 1H), 4.48 (s, 0.4H), 5.27 (d, $J=2.4$ Hz, 0.6H), 5.33 (dd, $J=3.8$ Hz, 3.8 Hz, 0.4H), 5.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

実施例16 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2

ートリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号157) の製造

融点: 112℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1748, 1696, 1655, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 0.91-0.99 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 21H), 1.43-1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 5.05 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H).

実施例17 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号45) の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3302, 1695, 1649, 1543.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85-0.96 (m, 9H), 1.25-1.29 (m, 24H), 1.50-1.89 (m, 6H), 2.29 (m, 0.7H), 2.42 (m, 0.3H), 3.81-4.25 (m, 5H), 4.28-4.41 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.26 (s, 0.3H), 5.32 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 0.7H), 6.50 (s, 0.3H), 6.60 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 0.7H).

実施例18 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号162) の製造

融点: 114~115℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 1693, 1655, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 3H), 0.91-0.99 (m

, 6 H), 1. 23-1. 39 (m, 24 H), 1. 51-1. 69 (m, 5 H), 1. 84 (m, 1 H), 2. 10 (s, 3 H), 2. 36 (m, 1 H), 3. 92-4. 17 (m, 5 H), 4. 58 (m, 1 H), 4. 98 (m, 1 H), 6. 16 (d, $J=4.7$ Hz, 1 H), 6. 31 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H).

実施例 19 (3 S)-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール (表-1 の化合物番号 54) の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3346, 1643, 1533.

NMR (CDCl_3 , δ): 0. 85-0. 90 (m, 3 H), 0. 94-0. 98 (m, 6 H), 1. 25-1. 39 (m, 22 H), 1. 56-1. 83 (m, 5 H), 2. 20-2. 38 (m, 1 H), 2. 69-2. 81 (m, 1 H), 2. 98-3. 04 (m, 2 H), 3. 92-3. 98 (m, 1 H), 4. 46-4. 58 (m, 2 H), 5. 04-5. 07 (m, 1 H), 6. 85-6. 87 (m, 1 H).

実施例 20 (2 S, 3 S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン (表-2 の化合物番号 171) の製造

融点: 84~85°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 1651, 1545.

NMR (CDCl_3 , δ): 0. 88 (m, 3 H), 0. 94-0. 98 (m, 6 H), 1. 23-1. 94 (m, 28 H), 2. 12 (s, 3 H), 2. 36 (m, 1 H), 2. 98 (m, 2 H), 3. 85 (m, 1 H), 3. 97 (m, 1 H), 4. 15 (m, 1 H), 4. 59 (m, 1 H), 4. 74 (m, 1 H), 6. 17 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H), 6. 32 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H).

実施例 21 (3S)-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)-2-テトラヒドロフラノール (表-1の化合物番号 55) の製造

IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 1643, 1541.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.85-0.90 (m, 3H), 0.94-0.98 (m, 6H), 1.25-1.42 (m, 24H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.30-2.39 (m, 0.8H), 2.40-2.58 (m, 0.2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.04 (m, 0.2H), 4.10-4.17 (m, 0.8H), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.27 (m, 0.2H), 5.34 (m, 0.8H), 6.22 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 0.2H), 6.49 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 0.8H).

実施例 22 (2S, 3S)-2-アセトキシ-3-((S)-4-メチル-2-ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ)テトラヒドロフラン (表-2の化合物番号 172) の製造

融点: 80~81°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 1651, 1548.

NMR (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 3H), 0.92-0.98 (m, 6H), 1.23-1.48 (m, 26H), 1.50-1.98 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (dd, $J=6.9\text{ Hz}$, 3.0 Hz , 2H), 3.84 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.18 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H).

試験例 1 システインプロテアーゼ阻害活性の測定

m-カルパインは、ラットの脳より文献 (Journal of Biological Chemistry, 259巻、3210ページ、1984年) 記

載の方法により精製し、その阻害活性は、文献 (Journal of Biological Chemistry, 259巻、12489ページ、1984年) 記載の方法に準じて測定した。その結果を表-3に示す。

表-3より、本発明の化合物は、パパイン、カテプシンB、カテプシンL、カルパイン等のシステインプロテアーゼに対して、強い阻害活性を示すことがわかる。

表-3 (カルパインの阻害活性)

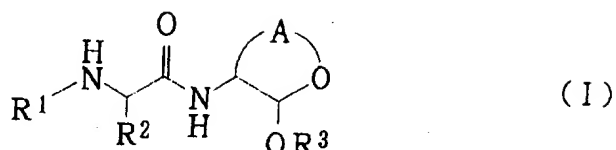
実施例番号の化合物 (表-1の化合物番号)	IC ₅₀ (μM)
1 (No. 36)	1.05
2 (No. 31)	0.11
3 (No. 34)	0.11
4 (No. 35)	0.16
5 (No. 37)	0.29
6 (No. 44)	0.11
7 (No. 56)	0.42
15 (No. 43)	0.40
19 (No. 54)	0.18
21 (No. 55)	0.09

産業上の利用可能性

本発明の含酸素複素環誘導体は、パパイン、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、カルパイン、インターロイキン1β変換酵素等のシステインプロテアーゼに対して強い阻害作用を示し、また経口吸収性、組織移行性、細胞膜透過性にもすぐれていることから、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大等の治療薬として、あるいは癌の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害薬として用いることができる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)



(上記一般式 (I) 中、 R^1 は $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$ 、 $\text{R}^4 - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$ または $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}} -$ (R^4 は $\text{C}_{11} \sim \text{C}_{20}$ の直鎖状のアルキル基を表す) を表し、 R^2 は水素原子、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ の

アルキル基を表し、 R^3 は水素原子または $\text{R}^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$ (R^5 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル基を表す) を表し、 A は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキレン基を表す) で表される含酸素複素環誘導体、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

2. R^2 が $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ のアリール基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

3. R^2 が $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

4. R^1 が $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$ 、 $\text{R}^4 - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$ または $\text{R}^4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}} -$ (R^4

は $\text{C}_{13} \sim \text{C}_{18}$ の直鎖状のアルキル基を表す) を表すことを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

5. A が $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキレン基を表すことを特徴とする請求項1～4のい

いずれかに記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

6. R^1 が $R^4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^4 は $C_{14} \sim C_{16}$ の直鎖状のアルキル基を表す) を表し、 R^2 が $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表し、 R^3 が水素原子、または

$R^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) を表し、A が $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

7. R^3 が水素原子を表すことを特徴とする請求項6記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

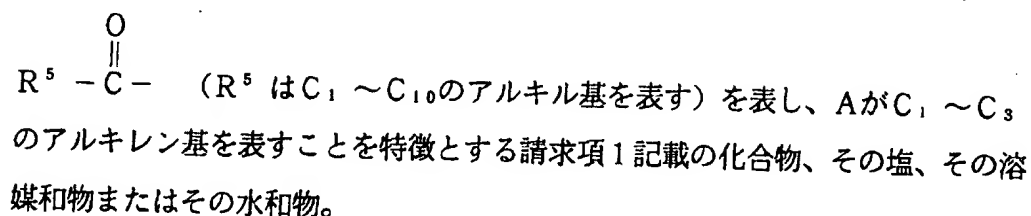
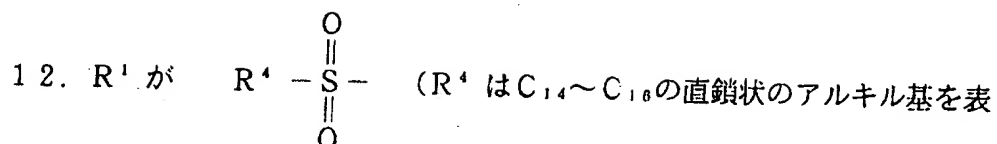
8. R^3 が $R^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) を表すことを特徴とする請求項6記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

9. R^1 が $R^4 - O - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^4 は $C_{13} \sim C_{15}$ の直鎖状のアルキル基を表す) を表し、 R^2 が $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表し、 R^3 が水素原子または

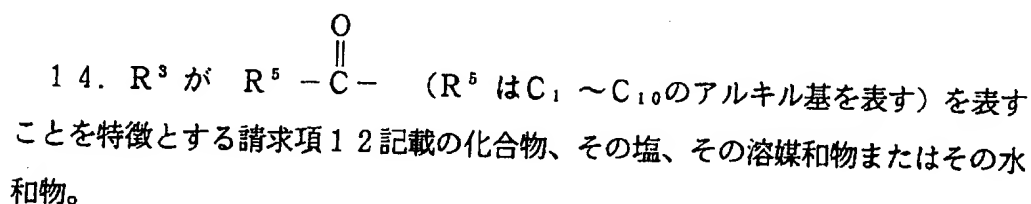
$R^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) を表し、A が $C_1 \sim C_3$ のアルキレン基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

10. R^3 が水素原子を表すことを特徴とする請求項9記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

11. R^3 が $R^5 - \overset{\text{O}}{\parallel}{C} -$ (R^5 は $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基を表す) を表すことを特徴とする請求項9記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。



13. R^3 が水素原子を表すことを特徴とする請求項12記載の化合物、その塩、その溶媒和物またはその水和物。



15. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

16. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデカノイルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

17. (3S) - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

18. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

19. (3S) - 3 - ((S) - 2 - ヘプタデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

20. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘプタデカノイルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

21. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

22. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - トリデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

23. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

24. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

25. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

26. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルオキシカルボニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

27. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

28. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - テトラデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

29. (3S) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフラノール、その塩、その溶媒和物ま

たはその水和物。

30. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタデシルスルホニルアミノバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

31. (3S) - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデシルスルホニルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) - 2 - テトラヒドロフランオール、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

32. (2S, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - ヘキサデシルスルホニルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) テトラヒドロフラン、その塩、その溶媒和物またはその水和物。

33. 請求項1～32のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される担体を含有してなることを特徴とする医薬組成物。

34. 請求項1～32のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される担体を含有してなることを特徴とするシステインプロテアーゼの異常昂進に起因する疾患のための医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D305/08, 307/22, 309/14, A61K31/335, 31/34, 31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D305/08, 307/22, 309/14, A61K31/335, 31/34, 31/35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-104685, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 23, 1996 (23. 04. 96), Claim & EP, 641800, A1 & US, 5496834, A	1 - 34
P	WO, 96/25408, A1 (Mitsubishi Chemical Corp.), August 22, 1996 (22. 08. 96) & JP, 9-169752, A	1 - 34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
October 7, 1997 (07. 10. 97)Date of mailing of the international search report
October 14, 1997 (14. 10. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D305/08, 307/22, 309/14,
A61K31/335, 31/34, 31/35

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D305/08, 307/22, 309/14
A61K31/335, 31/34, 31/35

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P、8-104685、A (武田薬品工業株式会社) 23. 4月. 1996 (23. 04. 96) 特許請求の範囲 & EP、641800、A1 & US、5496834、A	1-34
P	WO、96/25408、A1 (三菱化学株式会社) 22. 8月. 1996 (22. 08. 96) & J P、9-169752、A	1-34

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 10. 97

国際調査報告の発送日

14.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後藤 圭次

印

4C

7329

電話番号 03-3581-1101 内線 3454